

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ В ОРТОПЕДИИ

Венозная тромбоэмболия, включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочную эмболию (ЛЭ), является распространенным заболеванием. Заболеваемость ТГВ составляет приблизительно 5 случаев на 10 тыс. человек в год в общей популяции и резко увеличивается с возрастом — приблизительно 2–3 случая в год на 10 тыс. человек в возрасте 30–49 лет и до 20 случаев на 10 тыс. населения в возрасте 70–79 лет. Частота венозной тромбоэмболии (ВТЭ) — приблизительно 7 случаев на 10 тыс. населения в год. ВТЭ — потенциально опасное для жизни осложнение у больных, перенесших хирургическое вмешательство или длительно иммобилизованных после травмы либо иного повреждения. Следовательно, ВТЭ — причина приблизительно 10–12 % всех смертельных исходов среди госпитализированных пациентов. В странах ЕС смертность от тромбоэмболических осложнений составляет около 600 тыс. человек в год и превышает смертность от рака молочной и предстательной желез, транспортного травматизма и СПИДа. Только 20 % тромбоэмболических осложнений распознаются на ранних стадиях, а 80 % из них прижизненно не диагностируются. Все факторы, влияющие на развитие тромбоэмболических осложнений, объединяются в так называемую триаду Вирхова, состоящую из гемодинамических нарушений, повреждения эндотелия сосудов и гиперкоагуляции. Именно последний фактор является ведущим для развития ВТЭ после оперативных вмешательств у пациентов с ортопедической патологией. Риск ВТЭ остается высоким в течение нескольких недель после хирургической операции, а фармакологическое лечение ВТЭ, в свою очередь, связано с определенным риском. Большинство ортопедических операций на верхних и нижних конечностях, особенно у пациентов старше 40 лет, относятся к группе высокого риска в плане развития тромбоэмболических осложнений. В случае отсутствия тромбопрофилактики частота доказанных путем венографии тромбоэмболических осложнений составляет 40–57 % после эндопротезирования тазобедренного сустава, 40–84 % после эндопротезирования коленного сустава и 36–60 % после остеосинтеза шейки бедренной кости. Применение же тромбопрофилактики позволяет, по данным некоторых контролируемых исследований, на 70 % снизить риск ВТЭ, а смертность — на 60 %.

Начальное лечение ТГВ обычно включает внутривенное применение нефракционированного гепарина (НФГ) или подкожное введение низкомолекулярного гепарина (НМГ) и оральную антикоагулянтную терапию (ОАТ) антагонистом витамина К с целью до-

стижения и поддержания величины международного нормализованного отношения (МНО) на уровне 2,5 (допустимый диапазон — 2,0–3,0) как минимум в течение 3 месяцев. Доза НФГ должна корректироваться при постоянном мониторинге активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) для удерживания в пределах заданного диапазона. Использование ОАТ полностью не исключает риск рецидива ВТЭ, она также связана с увеличением частоты осложнений в виде кровотечений и нуждается в регулярном лабораторном контроле. Поэтому в последние годы возрос интерес к низкомолекулярным гепаринам (НМГ) как альтернативе нефракционированному гепарину и оральным антикоагулянтам. Из всех НМГ второго поколения бемипарин имеет самую низкую молекулярную массу (ММ) — 3600 дальтон, самый длинный период полувыведения (5,3 часа) и самое высокое соотношение анти-Ха/анти-Па факторных активностей (8 : 1).

Производство бемипарина натрия начато в Испании в 1998 году (Laboratorios Farmaceuticos Rovi SA). В настоящее время он продается под несколькими брендовыми названиями (Hibor®, Ivor®, Zibor®, Badyket®, Heparaden®, Ivorat® и Ivormax®) в 51 стране мира: Центральной и Латинской Америке, Европе, Африке, Азии и на Ближнем Востоке. К 2013 году количество стран, где применяется бемипарин, увеличилось до 57. В целом на сегодняшний день бемипарин принимают 13,8 млн человек. В Украине бемипарин применяется под торговой маркой Zibor® (Berlin-Chemie Menarini).

Безопасность и эффективность бемипарина были доказаны в нескольких исследованиях, и в настоящее время этот препарат разрешен как для лечения, так и для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ), а также для профилактики свертывания крови в экстракорпоральном контуре при гемодиализе. Бемипарин — единственный в Европе низкомолекулярный гепарин, который разрешен для проведения начальной тромбопрофилактики после оперативного вмешательства в общей и ортопедической хирургии. По результатам мультицентровых фармакоэкономических исследований в системе здравоохранения Испании был сделан вывод, что профилактика ВТЭ бемипарином при тотальном эндопротезировании коленного сустава является экономически более эффективной, чем эноксапарином. Курс лечения бемипарином позволяет сэкономить 144 евро по сравнению с аналогичным курсом эноксапарином. Он также является альтернативой с меньшей себестоимостью нефракционированному гепарину при краткосрочном лечении ВТЭ и безопас-

ной альтернативой без уменьшения затрат — для пероральной антикоагулянтной терапии при долгосрочном лечении. Бемипарин является единственным представителем данного класса препаратов, первая доза которого может вводиться в послеоперационном периоде, через 6 часов после оперативного вмешательства. Это очень ценное качество препарата, позволяющее избежать кровотечения во время операции, связанного со снижением активности свертывающей системы крови. Это же качество бемипарина способствует более качественному и безопасному проведению проводниковой анестезии, очень распространенного метода обезболивания в ортопедо-травматологической практике.

6 июня 2013 года в Стамбуле (Ramada Plaza Hotel) состоялся 14-й Конгресс Европейской федерации ортопедов-травматологов. Клинический опыт тромбопрофилактики в ортопедии был представлен профессором ортопедо-травматологического отделения Университетской клиники Грегорио Мараньона (Мадрид) Франциско Чана.

Лектор отметил, что антикоагулянты занимают важное место в профилактике тромбоэмболических осложнений (ТО) в послеоперационном периоде наряду с механическими средствами профилактики (компрессионный трикотаж, пневматические компрессионные помпы, кинезитерапия, кавафилтры). Система свертывания крови остается в состоянии повышенной активности в течение 5 недель после оперативного вмешательства. Поэтому в течение всего этого времени необходима тромбопрофилактика.

В 2010 году Национальным институтом NHS (National Institute of Health and Clinical Excellence) было выпущено руководство по профилактике венозной тромбоэмболии. Согласно его положениям при эндопротезировании коленного сустава перед операцией рекомендуется применять механические средства (компрессионный трикотаж и т.д.), а через 6–12 часов после оперативного вмешательства — начинать введение НМГ, которое должно продолжаться от 10 до 35 суток. У пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава длительность фармакологической тромбопрофилактики должна составлять от 28 до 35 дней после операции. Следует отметить, что при тотальном эндопротезировании коленного сустава риск развития ТО выше, чем при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава и составляет 65 % против 50 %.

Во всем мире 86 % пациентов после ортопедических операций получают антикоагулянты.

Риск тромбоэмболии при переломах шейки бедра составляет около 60 %. Оптимальную продолжительность тромбопрофилактики определить довольно трудно. Некоторые исследователи говорят о том, что риск фатальных тромбоэмболических осложнений сохраняется в течение 30 суток после перелома. Другие клиницисты говорят о 2–3 месяцах после травмы. В клиниках Испании бемипарин применяется в течение 10 дней до и 35 дней после операции по поводу данного перелома, будь то однополюсное эндопротези-

рование или остеометаллосинтез. Если же операция выполняется в ургентном порядке, то возможно однократное введение препарата в 12-часовой промежуток до вмешательства с последующим применением в послеоперационном периоде до 35 суток. Эффективность данной схемы доказана в клиническом исследовании D. Geerts и соавт. (уровень доказательности 1B).

Особую важность тромбопрофилактика приобретает при множественной травме. Риск тромбоза глубоких вен (ТГВ) при политравме составляет 50 %, а в случае наличия переломов таза и повреждения спинного мозга он еще выше. Согласно рекомендациям американской Ассоциации торакальных хирургов, тромбопрофилактику следует начинать, как только позволит состояние пациента (отсутствие или наличие кровотечения, показатели функции жизненно важных органов и т.д.) (уровень доказательности 1A), и продолжать вплоть до выписки пациента из стационара (уровень доказательности 1C).

Риск тромбоэмболии сохраняется и при таком, казалось бы, малотравматичном вмешательстве, как артроскопия. В среднем он составляет 7 %. Но эта цифра значительно увеличивается в случае, если во время вмешательства жгут на оперированной конечности находится более 1 часа. В этом случае показано применение бемипарина в послеоперационном периоде вплоть до выписки пациента из стационара.

При изолированных переломах костей голени, в зависимости от тяжести повреждения и длительности иммобилизации, риск ТГВ составляет 10–35 %, а уровень смертности при этом 0,4–2,1 %. Тромбопрофилактика должна проводиться вплоть до выписки пациента из стационара.

Применение бемипарина в течение 3–4 недель у пациентов с переломами костей нижней конечности, которые лечились консервативно (гипсовой повязкой) позволяет существенно уменьшить риск развития тромбоэмболических осложнений.

В 2003 году было проведено сравнительное многоцентровое контролируемое проспективное двойное слепое исследование эффективности и безопасности применения бемипарина и эноксапарина в профилактике венозных тромбозов при эндопротезировании коленного сустава. В исследование было включено 1759 пациентов, которым выполнялось тотальное эндопротезирование коленного сустава. Бемипарин начинали вводить через 6 часов после операции в дозе 3500 ЕД, эноксапарин — в дозе 4000 ЕД за 12 часов до операции и продолжали введение в послеоперационном периоде. Препараты применяли в вышеуказанных дозах подкожно 1 раз в сутки. Длительность применения препаратов в послеоперационном периоде составляла 10 ± 2 дня. После этого с целью контроля выполнялась двухсторонняя венография. По безопасности применения оба препарата оказались одинаковыми. Но при применении бемипарина у пациентов наблюдалось меньше местных осложнений в месте инъекции. По эффективности бемипарин оказался более приемлемым, поскольку при его использова-

нии наблюдалось вдвое меньше тромбозов глубоких вен (3 против 6 % при назначении эноксапарина). Одним из серьезных осложнений при ортопедических операциях, и в частности при эндопротезировании крупных суставов, являются кровотечения и образование гематом, что вызывает необходимость повторных вмешательств, увеличивает время пребывания пациента в стационаре и в ряде случаев является показанием к гемотрансфузии. Применение бемипарина в послеоперационном периоде минимизирует риск интраоперационного кровотечения, связанного с подавлением свертывающей системы крови. Данная схема применения препарата позволила госпитализировать пациентов непосредственно в день операции, что существенно снизило затраты на лечение.

Не менее важным компонентом профилактики тромбоэмболических осложнений после ортопедических операций является выбор метода обезболивания. Доказано, что при использовании общей анестезии риск развития данных осложнений выше, чем при проводниковой. Это отчасти объясняет большую распространенность регионарной анестезии в ортопедо-травматологической практике. И в этом отношении бемипарин продемонстрировал свое преимущество перед аналогами, поскольку возможность послеоперационного применения препарата позволила избежать возникновения осложнений в ходе выполнения спинномозговой или эпидуральной анестезии. При проводниковой анестезии у 1116 пациентов, которым выполнялось тотальное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, ни у одного из пациентов не наблюдалось возникновения эпидуральных гематом (Gomez et al., 2006).

Таким образом, низкомолекулярные гепарины легко дозировать, они удобны в применении, более

эффективны и дают меньшее количество побочных эффектов, чем НФГ. Есть достаточно оснований рассматривать их как единую группу препаратов, которые имеют общий механизм действия, подобные физико-химические свойства, эффективность и безопасность. Однако они отличаются по соотношению их анти-Ха/анти-Па-факторных активностей и периодом полувыведения, что может модулировать их фармакологические свойства. Это заключение касается сравнительно похожих НМГ, но не бемипарина, у которого, безусловно, самое высокое соотношение анти-Ха/анти-Па-факторных активностей и самый длинный период полувыведения. Бемипарин безопасен и эффективен в лечении и профилактике венозной тромбоэмболии в различных клинических условиях. Хотя вопрос о времени начала тромбопрофилактики бемипарином остается спорным, введенный через 6 часов после хирургического вмешательства, он не ставит под угрозу эффективность тромбопрофилактики и, очевидно, совместим с нейроаксиальной анестезией. Есть основания считать, что те характеристики, которые делают бемипарин уникальным, могут обеспечить его преимущества и в других клинических областях. В ближайшем будущем они могут предоставить ценную информацию для расширения существующих показаний к применению бемипарина и оптимизации ведения пациентов с риском венозной тромбоэмболии.

*Подготовил
к.м.н., доц. А.В. Макогончук,
кафедра ортопедии и травматологии,
Винницкий национальный медицинский
университет им. Н.И. Пирогова* □